

Lichamelijke activiteit, cognitie en dementie

Onderzoek naar interventies in verzorgingshuizen komt in beweging

LAURA EGGERMONT EN ERIK SCHERDER

De vergrijzing van de populatie heeft geresulteerd in een grote toename van ouderen met dementie. De bestaande medicamenteuze therapieën voor dementie richten zich op de behandeling van symptomen en een zoektocht naar nieuwe behandelwijzen is volop gaande. Er is ook steeds meer aandacht voor activiteiten die het ontstaan en het verloop van dementie zouden kunnen vertragen. Eén zo'n vorm van activiteit die vooral de laatste paar jaar veel aandacht heeft gekregen, is lichamelijke activiteit.

Neurobiologische basis

Fysieke activiteit blijkt niet alleen gunstige effecten te hebben op de lichamelijke conditie, maar ook op het functioneren van de hersenen (Churchill et al., 2002). Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat verschillende neurobiologische mecha-

nismen een rol spelen in de positieve effecten van fysieke activiteit op de hersenen. Neurotransmitters en neurotrofines, stoffen die belangrijk zijn voor de plasticiteit van de hersenen (Hennigan, O'Callaghan & Kelly, 2007), worden gestimuleerd als gevolg van fysieke activiteit en leiden tot de aanmaak van nieuwe hersencellen (neurogenese) en verbindingen tussen hersencellen (synaptogenese) (Churchill et al., 2002). Zo maken muizen na het rennen in tredmolens nieuwe hersencellen aan in de gyrus dendatus (Van Praag, Kempermann & Gage, 1999). Neurotransmittersystemen zijn betrokken bij de gunstige effecten van fysieke activiteit. Zo blijkt bijvoorbeeld bij muizen het rennen in een tredmolen leeftijdsgerelateerde afbraak van het cholinerge systeem in de hippocampus gunstig te beïnvloeden (Chen et al., 1998).

Deze vorm van fysieke activiteit leidt eveneens tot een toename van het niveau van acetylcholine in de hippocampus van ratten (Nakajima et al., 2003), waarbij ook een verhoogde werking van *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) valt waar te nemen, een belangrijke groeifactor die de overleving van neuronen stimuleert (Cotman & Berchtold, 2002; Neeper et al., 1995). Tevens is gebleken dat hierbij aanmaak van haarvaatjes (angiogenese) plaatsvindt in de cortex en in het striatum van ratten, hetgeen de cerebrale bloeddorstrooming (perfusie) stimuleert (Ding et al., 2004; Swain et al., 2003). In het verlengde van deze bevindingen blijkt dat fysieke activiteit tevens leidt tot een afname van neuropathologische kenmerken van de ziekte van Alzheimer (AD), in een AD-muismodel. Genetisch gemodificeerde 'AD'-muizen vertonen na verblijf in een omgeving waarin tredmolens waren geplaatst een afname in de bèta-amyloïd eiwitophoping in de frontale cortex en in de hippocampus (Adlard et al., 2005; Lazarov et al., 2005).

Lichamelijke activiteit en cognitie

Recent zijn ook veel onderzoeken gepubliceerd die een relatie aantonen tussen fysieke activiteit en het functio-

Mw. dr. L.H.P. Eggermont, psychologe, Vrije Universiteit, Faculteit der Psychologie en Pedagogiek, Afdeling Klinische Neuropsychologie, Van der Boechorststraat 1, 1081 BT Amsterdam en Alzheimer's Disease Center, Boston University School of Medicine, Robinson Complex, suite 7800, 715 Albany Street, Boston, MA 02118-2526, USA, lauraegg@bu.edu; prof. dr. E.J.A. Scherder, psycholoog, Vrije Universiteit, Faculteit der Psychologie en Pedagogiek, Afdeling Klinische Neuropsychologie, Van der Boechorststraat 1, 1081 BT Amsterdam en Rijksuniversiteit Groningen, Faculteit der Geneeskunde, Afdeling Bewegingswetenschappen, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen.

neren van de hersenen bij mensen. Verschillende epidemiologische studies tonen aan dat mensen die op jongere leeftijd fysiek actief zijn, op latere leeftijd beter cognitief functioneren (Fratiglioni, Paillard-Borg & Winblad, 2004) en minder kans hebben op vormen van dementie, zoals AD (Larson et al., 2006; Rovio et al., 2005). Volwassenen die op middelbare leeftijd tenminste twee keer per week fysiek actief waren, bleken 21 jaar later een minder grote kans op dementie te hebben vergeleken met volwassenen die minder actief waren (Rovio et al., 2005). Uit deze epidemiologische studies is de oorzaak-gevolgrelatie echter niet vast te stellen; daartoe dienen gerandomiseerde en gecontroleerde interventiestudies (Fratiglioni et al., 2004). In zo'n interventiestudie vertoonden ouderen zonder dementie die meededen aan een aëroob activiteitenprogramma (hardlopen) een toename van het hersenvolume vergeleken met ouderen in de controlegroep (rek- en strekoefeningen) (Colcombe et al., 2006). In een *review* van verschillende interventiestudies bij ouderen zonder dementie vertoonden de deelnemers na een interventie bestaande uit lichamelijke activiteit een verbeterde prestatie op cognitieve taken, met name op taken die een beroep doen op de executieve functies zoals het plannen, initiëren en inhiberen van gedrag (Colcombe & Kramer, 2003). Juist deze complexe cognitieve functies spelen een belangrijke rol in de onafhankelijkheid van een persoon (Cahn-Weiner et al., 2007).

Fysieke inspanning

In de bovengenoemde studies bij ouderen zonder dementie wordt er als interventie vaak een vorm van fysieke activiteit uitgevoerd die een

flinke mate van inspanning vergt, dat wil zeggen, een activiteit die ook daadwerkelijk de fysieke fitheid zou kunnen verbeteren (Colcombe & Kramer, 2003). De deelnemers van deze studies zijn dan ook vaak gezonde ouderen, bij wie dit in veel gevallen een geschikte activiteit is. Gezien de positieve effecten van fysieke activiteit op de cognitie die uit deze studies naar voren komen, rijst de vraag of fysieke activiteit ook gunstige effecten teweeg kan brengen bij ouderen met dementie. Indien men echter de effecten van fysieke activiteit op cognitie bij ouderen met dementie woonachtig in verzorgingshuizen wil onderzoeken zal rekening moeten worden gehouden met de hogere gemiddelde leeftijd van de deelnemers. Ook zullen deze ouderen vaak kampen met verschillende vormen van comorbiditeit (Faes, Van Iersel & Olde Rikkert, 2007). Een activiteit die veel wordt uitgevoerd door verzorgingshuisbewoners en daardoor mogelijk een geschikte interventie zou kunnen zijn is lopen, eventueel met een rollator. Onderzocht is wat het energieverbruik is van het uitvoeren van deze activiteit door ouderen (Eggermont et al., 2006a). Vijftien ouderen (gemiddelde leeftijd 84 jaar) liepen met hun rollator in hun eigen tempo op een loopband terwijl het zuurstofverbruik en de hartslag werden gemeten. Het bleek dat het lopen met een rollator in eigen tempo voor deze groep ouderen een gemiddeld zware tot intensieve inspanning vergde. Deze inspanning kwam overeen met de inspanning die in studies met ouderen zonder dementie werd aangeboden (Colcombe & Kramer, 2003; Kramer et al., 1999) en zou hierdoor mogelijk een positief effect op de cognitie kunnen hebben.

Lopen als activiteit bij ouderen met dementie om de cognitie te verbeteren

Het is echter enigszins verrassend dat er slechts weinig studies zijn geweest die de effecten hebben onderzocht van lopen op cognitie bij ouderen met dementie. De studies die de effecten van lopen bij deze groep onderzochten, boden een loopinterventie aan die gecombineerd was met praten, aangezien deze twee acties haast onvermijdelijk zijn. Om te corrigeren voor dit sociale contact tijdens de loopinterventie, ontvingen de controlegroepen met dezelfde frequentie bezoek. Twee studies onderzochten de effecten van een loopinterventie op de communicatie van oudere verzorgingshuisbewoners met AD. Deze twee studies vertonen tegenstrijdige resultaten. In een van de studies (Cott et al., 2002) waren 74 AD-patiënten (gemiddelde leeftijd 82 jaar) willekeurig verdeeld over drie groepen: een loopgroep, een groep die bezoek kreeg en een groep die geen behandeling/bezoek kreeg. In de loopgroep liepen de deelnemers 30 minuten, vijf dagen per week gedurende 16 weken. Na de interventie bleken de prestaties op een observatieschaal voor communicatie in de drie groepen niet te verschillen. De meeste deelnemers van deze studie zaten reeds in een ver gevorderd stadium van dementie. In tegenstelling tot de resultaten van deze studie, beschreef een andere studie een groep van 30 oudere verzorgingshuisbewoners met AD die wel verbeterde communicatie vertoonde na een loopinterventie (Friedman & Tappen, 1991). De AD-patiënten die participeerden in de loopinterventie (gedurende tien weken, 30 minuten per dag, drie dagen per week) vertoonden een verbeterde prestatie op twee observatieschalen voor communicatie, vergeleken met AD patiënten die alleen

bezoek hadden gekregen. Ook deze deelnemers verkeerden in een ver gevorderd stadium van dementie, maar waren gemiddeld jonger (72 jaar). Deze studies hebben slechts de effecten van het lopen op de communicatie onderzocht en niet op een brede *range* van cognitieve functies. In een andere studie, waarbij oudere verzorgingshuisbewoners met dementie gingen lopen, werden meerdere cognitieve functies in kaart gebracht om de effecten van de loopinterventie hierop te onderzoeken (Eggermont et al., in voorbereiding, a). 97 oudere verzorgingshuisbewoners (gemiddeld 85 jaar) werden gerandomiseerd verdeeld over een experimentele groep en een controlegroep. De experimentele groep liep (met of zonder hulpmiddel) 30 minuten, vijf dagen per week, gedurende zes weken, en de controlegroep ontving bezoek. Om het cognitief functioneren in kaart te brengen werden neuropsychologische testen afgenomen vóór de interventie, direct na de interventie en weer zes weken na beëindiging van de interventie. De scores op de neuropsychologische taken werden samen genomen en vormden drie domeinen: een executief-functionerendomein, een geheugendomein en een totale-cognitiedomein. Aangezien het hebben van een apolipoproteïne epsilon 4 allel (ApoE4) van invloed kan zijn op de relatie tussen lichamelijke activiteit en cognitie (Rovio et al., 2005), werd het ApoE genotype van de deelnemers bepaald. De loopinterventie bleek geen positief effect te hebben op de cognitieve domeinen bij deze groep ouderen met dementie. Ook bleek het ApoE genotype geen invloed te hebben op de gevonden resultaten.

Er kunnen enkele verklaringen gegeven worden voor de afwezigheid van positieve bevindingen in deze stu-

die van Eggermont en collega's (in voorbereiding, a). In de groep oudere deelnemers met dementie bleek de cardiovasculaire belasting erg hoog te zijn. De rol die deze cardiovasculaire problematiek gespeeld zou kunnen hebben in de gevonden resultaten kan als volgt worden verklaard. Ouderen met dementie hebben in bepaalde hersengebieden een verminderde doorbloeding (perfusie) (Iadecola, 2004). Cardiovasculaire aandoeningen, zoals een hoge bloeddruk en hartritmestoornissen, evenals het gebruik van bepaalde medicatie voor hartpatiënten, kunnen de output van het hart beperken (Everly, Heaton & Cluxton, 2004; Witte & Clark, 2007). Nu is de bloedtoevoer naar onze organen afhankelijk van de cardiale output. Cerebrale autoregulatie zorgt er in normale omstandigheden voor dat, indien bloed naar de spieren gaat tijdens fysieke activiteit, de cerebrale bloedvoorziening onveranderd blijft (Querido & Sheel, 2007). Echter, vaatproblematiek in de hersenen en cardiovasculaire risicofactoren zoals een hoge bloeddruk kunnen de cerebrale autoregulatie verstoren (Immink et al., 2004; Parry et al., 2006). Bloedvoorziening van de spieren als gevolg van fysieke activiteit kan bij mensen met een verminderde cardiale output tot een vermindering van bloedvoorziening van de hersenen leiden (Eggermont et al., 2006b; Koike et al., 2004). Aangezien cerebrale perfusie en cognitie sterk aan elkaar gekoppeld zijn (Iadecola, 2004) vormt dit een mogelijke verklaring voor de afwezigheid van een positief effect van de loopinterventie op het cognitief functioneren (Eggermont et al., in voorbereiding, a). Dat andere loopinterventiestudies bij ouderen met dementie ook mensen met cardiovasculaire problematiek includeerden en wisselende

resultaten rapporteren (Cott et al., 2002; Friedman & Tappen, 1991), geeft aan dat cardiovasculaire risicofactoren van invloed kunnen zijn op de effecten van lichamelijke activiteit op cognitie, maar dat ze positieve effecten niet zonder meer uitsluiten. De mogelijke risico's voor ouderen met dementie zijn echter onvoldoende onderzocht. Bij het voorschrijven van lichamelijke activiteitenprogramma's aan ouderen met dementie zouden potentieel geschikte deelnemers grondig moeten worden onderzocht en zou met name gelet dienen te worden op de aanwezigheid van (cardio)vasculaire problematiek. Een andere mogelijke verklaring voor de gevonden resultaten zou de duur van de interventie kunnen zijn. Er was voor een interventieperiode van zes weken gekozen omdat deze periode in een eerdere studie lang genoeg bleek om tot positieve effecten op de cognitie te leiden bij ouderen met milde cognitieve achteruitgang (Scherder et al., 2005) en omdat bij een korte interventieperiode de uitval laag blijft (Burns & O'Brien, 2006). Echter, in vervolgonderzoek bij ouderen met dementie, zou de lengte van de interventie gevarieerd moeten worden om te onderzoeken of *langer* bewegen, bijvoorbeeld via een positief effect op het vaatstelsel (Aronow, 2001), mogelijk kan leiden tot een positief effect op de cognitie.

Alternatieve vorm van beweging

Ouderdom gaat echter gepaard met allerlei soorten comorbiditeit (Faes et al., 2007), die deelname aan een interventie bestaande uit lichamelijke activiteit kunnen bemoeilijken. Een vorm van beweging die vaak nog wel uitvoerbaar is voor ouderen met dementie in verzorgingshuizen, is het uitvoeren van handbewegingen. Tijdens het

uitvoeren van handbewegingen zijn verschillende hersengebieden actief, zowel in de frontale als pariëtale cortex als wel in temporale gebieden zoals de sulcus temporalis superior (Iacoboni & Mazziotta, 2007). De effecten op de cognitie en de stemming van een interventie bestaande uit het uitvoeren van handbewegingen is onderzocht bij ouderen met een dementie (Eggermont et al., in voorbereiding, b). In deze studie participeerden 61 ouderen met dementie (gemiddelde leeftijd 85 jaar), woonachtig in verzorgingshuizen. De deelnemers participeerden in een handbewegingprogramma (experimentele groep), waarbij zij gezamenlijk aan tafel handbewegingen uitvoerden met behulp van voorwerpen zoals schuimrubber ballen, of deden mee aan een voorleesprogramma (controlegroep) waarbij de deelnemers groepsgewijs werden voorgelezen. Beide programma's werden 30 minuten, vijf dagen per week gedurende zes weken aangeboden door activiteitenbegeleiders of getrainde studenten. Door middel van neuropsychologische testen en vragenlijsten werd

het cognitief functioneren en de stemming gemeten. Na de interventie bleek er bij beide groepen geen significante verbetering te zijn opgetreden in het cognitief functioneren. Echter, bij de deelnemers uit de handbeweginggroep, met name bij de subgroep van deelnemers die de interventie frequent hadden bijgewoond, bleek de stemming te zijn verbeterd. Deze bevinding kan bijdragen aan het ontwikkelen van geschikte en zinvolle activiteitenprogramma's voor oudere verzorgingshuisbewoners met dementie (zie de figuur).

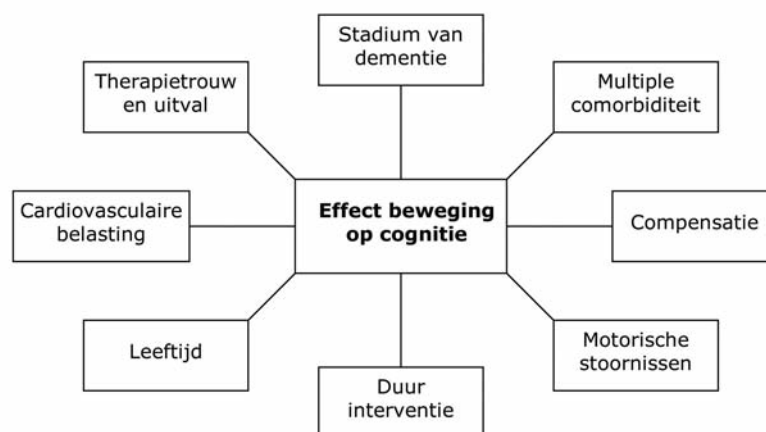
Klinische implicaties en vervolgonderzoek

Aangezien cardiovasculaire problematiek een rol lijkt te spelen in de effecten van lichamelijke activiteit op cognitie bij ouderen met dementie, zou hier aandacht aan besteed dienen te worden wanneer deze groep ouderen participeert in een fysiek activiteitenprogramma. Ouderen met dementie dienen voor aanvang van zo'n programma zorgvuldig onderzocht te worden op cardiovasculaire co-morbiditeit, zoals een hoge bloeddruk

(Eggermont et al., 2006b). Eveneens gaat cognitieve achteruitgang in dementie vaak gepaard met motorische stoornissen, zoals balansproblemen (Scherder et al., 2007). Het is daarom van belang dat deze ouderen tijdens participatie aan een interventie bestaande uit lichamelijke activiteit gemonitord worden (Eggermont et al., 2006b).

In vervolgonderzoek en voor de praktijk is het belangrijk te bekijken wat de karakteristieken zijn van mensen die profijt hebben van een interventie bestaande uit lichamelijke activiteit en van mensen die mogelijk minder profijt hiervan hebben. Verschillende groepen ouderen met dementie zouden apart bekeken kunnen worden, bijvoorbeeld jong dementerenden, waarbij de co-morbiditeit gezien de jongere leeftijd over het algemeen lager zal zijn. Er dient verder onderzocht te worden *in welke vorm* een interventie bestaande uit fysieke activiteit positieve effecten kan hebben op de cognitie van ouderen met dementie. Ondanks dat er onduidelijkheid bestaat over wat de ideale duur moet zijn van zo'n interventie bij ouderen, strekken interventieprogramma's van bijvoorbeeld zes maanden of een jaar tot de aanbeveling (American College of Sport and Exercise, 1998). In vervolgonderzoek bij ouderen met dementie (thuiswonend of woonachtig in verzorgingshuizen) zou een interventie bestaande uit lichamelijke activiteit gedurende een langere periode aangeboden kunnen worden om de effecten op cognitie in kaart te brengen.

Het lopen met ouderen en het bewegen van de handen zijn beide vormen van activiteiten die relatief simpel zijn te implementeren in de verzorgingshuissetting. Met het oog op de hierboven beschreven resulta-



Figuur Schematische weergave van verschillende factoren die van invloed kunnen zijn op de effecten van een interventie bestaande uit lichamelijke activiteit op het cognitief functioneren van ouderen met dementie.

ten is vervolgonderzoek naar deze vormen van lichamelijke activiteit van groot belang. Speciale aandacht is

nodig voor wat de exacte kenmerken zijn van de deelnemers die mogelijk goed of juist niet goed reageren op

een interventie en wat de optimale duur is van een interventie bestaande uit lichamelijke activiteit.

Literatuur

- Adlard, P.A., Perreau, V.M., Pop, V. & Cotman, C.W. (2005). Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 25, 4217-4221.
- American College of Sports Medicine Position Stand. (1998). The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30, 975-991.
- Aronow, W.S. (2001). Exercise therapy for older persons with cardiovascular disease. *The American journal of geriatric cardiology*, 10, 245-249, quiz 250-252.
- Burns, A. & O'Brien, J. (2006). British Association for Psychopharmacology. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 20, 732-755.
- Cahn-Weiner, D.A., Farias, S.T., Julian, L., Harvey, D.J., Kramer, J.H., Reed, B.R., et al. (2007). Cognitive and neuroimaging predictors of instrumental activities of daily living. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 747-757.
- Chen, Y.C., Lei, J.L., Chen, Q.S. & Wang, S.L. (1998). Effect of physical training on the age-related changes of acetylcholinesterase-positive fibers in the hippocampal formation and parietal cortex in the C57BL/6J mouse. *Mechanisms of Ageing and Development*, 102, 81-93.
- Churchill, J.D., Galvez, R., Colcombe, S., Swain, R.A., Kramer, A.F. & Greenough, W.T. (2002). Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiology of Aging*, 23, 941-955.
- Colcombe, S. & Kramer, A.F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological Sciences*, 14, 125-130.
- Colcombe, S.J., Erickson, K.I., Scalf, P.E., Kim, J.S., Prakash, R., McAuley, E., et al. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 61, 1166-1170.
- Cotman, C.W. & Berchtold, N.C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25, 295-301.
- Cott, C.A., Dawson, P., Sidani, S. & Wells, D. (2002). The effects of a walking/talking program on communication, ambulation, and functional status in residents with Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 16, 81-87.
- Ding, Y., Li, J., Luan, X., Ding, Y.H., Lai, Q., Rafols, J.A., et al. (2004). Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. *Neuroscience*, 124, 583-591.
- Eggermont, L., Swaab, D., Hol, E. & Scherder, E. (in voorbereiding, a). Walking the line. A randomized controlled trial on the effects of walking on cognition in nursing home residents with moderate dementia.
- Eggermont, L., Swaab, D., Knol, D. & Scherder, E. (in voorbereiding, b). Do hand motor-activity, cognition, mood and the rest-activity rhythm go hand-in-hand? A clustered randomized trial in nursing home residents with dementia.
- Eggermont, L.H., van Heuvelen, M.J., van Keeken, B.L., Hollander, A.P. & Scherder, E.J. (2006a). Walking with a rollator and the level of physical intensity in adults 75 years of age or older. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 87, 733-736.
- Eggermont, L., Swaab, D., Luiten, P. & Scherder, E. (2006b). Exercise, cognition and Alzheimer's disease: more is not necessarily better. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 562-575.
- Everly, M.J., Heaton, P.C. & Cluxton, R.J. Jr. (2004). Beta-blocker underuse in secondary prevention of myocardial infarction. *The Annals of Pharmacotherapy*, 38, 286-293.
- Faes, M., van Iersel, M. & Olde Rikkert, M. (2007). Methodological issues in geriatric research. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 11, 254-259.
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S. & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology*, 3, 343-353.
- Friedman, R. & Tappen, R.M. (1991). The effect of planned walking on communication in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39, 650-654.
- Hennigan, A., O'Callaghan, R.M. & Kelly, A.M. (2007). Neurotrophins and their receptors: roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection. *Biochemical Society Transactions*, 35, 424-427.
- Iacoboni, M. & Mazziotta, J.C. (2007). Mirror neuron system: basic findings and clinical applications. *Annals of Neurology*, 62, 213-218.
- Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 5, 347-360.
- Immink, R.V., van den Born, B.J., van Montfrans, G.A., Koopmans, R.P., Karemaker, J.M. & van Lieshout, J.J. (2004). Impaired cerebral autoregulation in patients with malignant hypertension. *Circulation*, 110, 2241-2245.
- Kramer, A.F., Hahn, S., Cohen, N.J., Banich, M.T., McAuley, E., Harrison, C.R., et al. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, 400, 418-419.
- Koike, A., Itoh, H., Oohara, R., Hoshimoto, M., Tajima, A., Aizawa, T., et al. (2004). Cerebral oxygenation during exercise in cardiac patients. *Chest*, 125, 182-190.
- Larson, E.B., Wang, L., Bowen, J.D., McCormick, W.C., Teri, L., Crane, P., et al. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, 144, 73-81.
- Lazarov, O., Robinson, J., Tang, Y.P., Hairston, I.S., Korade-Mirnic, Z., Lee, V.M., et al. (2005). Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell*, 120, 701-713.
- Nakajima, K., Uchida, S., Suzuki, A., Hotta, H. & Aikawa, Y. (2003). The effect of walking on regional blood flow and acetylcholine in the hippocampus in conscious rats. *Autonomic Neuroscience*, 103, 83-92.
- Neeper, S.A., Gómez-Pinilla, F., Choi, J. & Cotman, C. (1995). Exercise and brain neurotrophins. *Nature*, 373, 109.
- Parry, S.W., Steen, N., Baptist, M., Fiaschi, K.A., Parry, O. & Kenny, R.A. (2006). Cerebral autoregulation is impaired in cardioinhibitory carotid sinus syndrome. *Heart*, 92, 792-797.
- Querido, J.S. & Sheel, A.W. (2007). Regulation of cerebral blood flow during exercise. *Sports Medicine*, 37, 765-782.
- Rovio, S., Kareholt, I., Helkala, E.L., Viitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J., et al. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 4, 705-711.
- Scherder, E., Eggermont, L., Swaab, D., van Heuvelen, M., Kamsma, Y., de Greef, M. et al. (2007). Gait in ageing and associated dementias; its relationship with cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31, 485-497.

- Scherder, E.J., van Paasschen, J., Deijen, J.B., van der Knokke, S., Orlebeke, J.F., Burgers, I., et al. (2005). Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging & Mental Health*, 9, 272-280.
- Swain, R.A., Harris, A.B., Wiener, E.C., Dutka, M.V., Morris, H.D., Theien, B.E., et al. (2003). Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*, 117, 1037-1046.
- Van Praag, H., Kempermann, G. & Gage, F.H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neuroscience*, 2, 266-270.
- Witte, K.K. & Clark, A.L. (2007). Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 49, 366-384.